

Adrian Andrzej Chrobak<sup>1</sup>, Katarzyna Siuda<sup>1</sup>, Anna Tereszko<sup>1</sup>, Marcin Siwek<sup>2</sup>,  
Dominika Dudek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup>Zakład Zaburzeń Afektywnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

## Zaburzenia psychiczne a struktura i funkcje mózdzku — przegląd najnowszych badań

*Psychiatric disorders and the cerebellar structure and functions — an overview of the latest research*

### Abstract

The article provides an overview of the latest studies concerning the role of the cerebellum in certain psychiatric diseases. We analyzed in detail the following disorders: schizophrenia, depression, bipolar disorder, autism and anxiety disorders with a main focus on PTSD. Thanks to its numerous connections with cortical and subcortical structures, the cerebellum participates in psychiatric disorders in various ways, both in the terms of structure: changes in cerebellar structures were noted in all analyzed diseases; and function: numerous neuroimaging data indicates a abnormal activation patterns in analyzed disorders. Still the results of the studies are hardly conclusive and the clear description of the relationship between the cerebellum and psychiatric disorders is at this moment impossible. More research is needed to provide unequivocal conclusions concerning this subject.

**Psychiatry 2014; 11, 1: 15–22**

**key words:** cerebellum, psychiatry, schizophrenia, bipolar disorder, depression, PTSD, anxiety disorders, autism

### Wstęp

Mózdzek klasycznie opisywany był jako narząd biorący udział wyłącznie w funkcjach motorycznych. Liczne drogi nerwowe łączące mózdzek z korą, jądrami podstawy, wzgórzem i tworem siatkowatym umożliwiają mu pełnienie funkcji integratora sensomotorycznego, biorącego udział w kontroli ruchu poprzez regulację siły, tempa, zasięgu oraz sekwencji skurczu mięśni [1]. Poprzez dostosowywanie tych parametrów mózdzek warunkuje adekwatność programu ruchowego w stosunku do wyznaczonego celu. Uszkodzenia regionów mózdzku najczęściej kojarzone są z niezdolnością ruchową, zbędnymi ruchami oscylacyjnymi, objawiającymi się pod postacią drżenia zamiarowego, trudnością w utrzymaniu równowagi, jak również zaburzeniami mowy pod postacią dysarthrii.

Coraz większa liczba prac wskazuje jednak, iż rola mózdzku w układzie nerwowym jest znacznie większa niż pierwotnie przypuszczano. Okazuje się bowiem, że mózdzek najprawdopodobniej bierze również udział w regulacji funkcji poznawczych, emocji i odpowiedzi autonomicznych [2]. Badania nad pacjentami z udarem mózdzku pokazały, że jego objawy nie muszą mieć postaci dysfunkcji motorycznych. Mogą natomiast skutkować zaburzeniami funkcji wykonawczych i wzrokowo przestrzennych, zaburzeniami językowymi czy też objawami dysregulacji afektu (nadmierne lub niedostateczne natężeniem odpowiedzi emocjonalnej na bodźce zewnętrzne i/lub wewnętrzne) [3, 4]. Obserwacje tych zaburzeń doprowadziły do wyszczególnienia poznawczo-afektywnego zespołu mózdkowego (*cerebellum cognitive-affective syndrome*) [4].

Co ciekawe, pacjenci z uszkodzonymi obszarami mózdzku mogą prezentować wiele różnych objawów neuropsychiatrycznych. Odnotowano na przykład przypadek

### Adres do korespondencji:

Katarzyna Siuda Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych UJCM  
ul. Zamoyskiego 71B, 30–519 Kraków,  
tel.: 692 944 634, e-mail: katarzyna.siuda@uj.edu.pl

pacjenta z ataksją i psychozą — przejściowa ataksja towarzyszyła w znacznej większości przypadków epizodów psychotycznych opisywanego pacjenta, co według autorów jest silnym argumentem na to, że mózdzek może być wspólnym korelatem obu tych zjawisk. W ramach mózdkowych objawów psychicznych występują także: dysforia, depresja, labilność emocjonalna, śmiech patologiczny i inne. Najprawdopodobniej są one spowodowane zaburzeniami pętlowych połączeń mózdku z licznymi rejonami mózgowia [2]. W modulowaniu funkcji ruchowych mózdzek otrzymuje wstępne impulsacje planu ruchu z kory przedmotorycznej, które następnie poprzez jądra mostu trafiają do kory mózdku. Tam generowana jest tak zwana poprawka mózdkowa, która następnie przesyłana jest poprzez jądra mózdku i wzgórze ponownie do kory. Taki układ pozwala mózdkowi na kontrolę ruchu na wielu etapach jego powstawania. Najprawdopodobniej mózdzek posiada analogiczne połączenia z regionami, takimi jak: kora przedczołowa, asocjacyjna kora ciemieniowa, kora skroniowa, czy też z obszarami biorącymi udział w kontroli emocji, takimi jak: jądra tworzącego siatkowatego, podwzgórze, zakręt obręczy, śródblaszkowate jądra wzgórza [2], przegroda, wyspa, ciało migdałowe i jądra podstawy [5]. Odkrycie nowych potencjalnych funkcji mózdku oraz rozwój badań obrazowych doprowadziły do poszukiwania zaburzeń mózdku wśród pacjentów psychiatrycznych. Wnikliwą analizę literatury na temat roli mózdku z zaburzeniami psychicznymi do roku 2008 można znaleźć w artykule Baldacara i wsp. [6]. Celem niniejszego artykułu jest przegląd najnowszej literatury w celu opisanego nowych hipotez udziału mózdku w etiologii poniższych zaburzeń psychicznych: schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, depresji, zespołu stresu pourazowego (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) oraz autyzmie.

### Schizofrenia

Coraz więcej prac wskazuje, iż zaburzenia mózdkowe są istotną częścią składową objawów występujących w schizofrenii. Mechanizm tych objawów opisywany jest przez Andreasen w hipotezie dysmetrii poznawczej (*cognitive dysmetria*), według której dysfunkcja systemu dróg łączących mózdzek z korą przedczołową, asocjacyjną korą ciemieniową i układem limbicznym, skutkuje między innymi trudnościami w koordynacji przetwarzania, szeregowania, odysktywania i wyrażania informacji [7]. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w licznych badaniach wskazujących na zaburzoną strukturę mózdku w schizofrenii. Badania neuropatologiczne wykazują niski współczynnik pofałdowania robaka (*gyrification index*) [8] oraz nieprawidłowości w obrębie jego przedniej czę-

ści, jak również zmniejszony rozmiar i gęstość komórek Purkiniego [9]. Ponadto, mózdzki pacjentów ze schizofrenią posiadają 50-procentowe obniżenie ekspresji dekarboksylazy glutaminianowej 67, będącej głównym enzymem biorącym udział w syntezie GABA w tychże komórkach. Pokazano również, że glutamatergiczne komórki ziarniste mózdku posiadają istotnie obniżony poziom mRNA reeliny, wskazując na to, że opisywane wady mózdku mają najprawdopodobniej charakter neurorozwojowy [10–12].

Istotność roli zaburzeń mózdku w schizofrenii, również w wymiarze klinicznym, została przedstawiona przez Ho i wsp. Badania przeprowadzono wśród 155 pacjentów ze schizofrenią będących w trakcie pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej, jeszcze nie pod wpływem neuroleptyków. Pacjenci prezentujący objawy mózdkowe w badaniu przedmiotowym uzyskiwali gorsze wyniki w testach poznawczych (pamięci niewerbalnej, pamięci roboczej, zdolności wzrokowo-przestrzennych, rozwiązywania problemów, inicjowania i szybkości oraz uwagi), prezentowali bardziej dotkliwe objawy negatywne (mierzone za pomocą *The Scale for Assessments of Negative Symptoms* [SANS]) oraz cechowali się mniejszą objętością tkanki mózdkowej [9]. Okazuje się również, że wiele subtelnych dysfunkcji motorycznych, określanych mianem „miękkich objawów neurologicznych” (*neurological soft signs*), które można zaobserwować u pacjentów ze schizofrenią, posiada istotny związek z mózdkiem. Badania nad pacjentami przechodzącymi przez pierwszy epizod psychozy pokazały, że liczba posiadanych miękkich objawów neurologicznych w sposób istotny koreluje pozytywnie ze zmianami w obrębie wzgórza, grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i mózdku — a więc z kluczowymi obszarami hipotezy dysmetrii poznawczej [13].

Badania neuroobrazowe wskazują również na udział struktur mózdkowych w objawach wytwórczych. Redukcja objętości istoty szarej mózdku, lewego górnego zakrętu skroniowego oraz lewego wzgórza koreluje w sposób znaczący z wyższą liczbą punktów w skali oceniającej halucynacje, znajdującej się w *Brief Psychiatric Rating Scale*. Badania z użyciem funkcjonalnego magnetycznego rezonansu jądrowego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) pokazały, że pacjenci ze schizofrenią, w porównaniu z próbą kontrolną, przedstawiają osłabioną aktywację sieci korowo-podkorowych w trakcie wyobrażania sobie mowy zewnętrznej – zadania, w którym bierze udział tylna kora mózdku. Autorzy tego badania twierdzą, że halucynacje mogą wynikać u tych pacjentów z osłabionego systemu biorącego udział w słownej samo-

kontroli [14]. Zaobserwowano także związek mózdku z formalnymi zaburzeniami myślenia (*formal thought disorder*). Podczas zadania polegającego na trzuminutowym opisie plam Rorschacha, odnotowano, że wzrost chaotyczności wypowiedzi oraz pojawiających się neologizmów u pacjentów ze schizofrenią koreluje pozytywnie między innymi z aktywnością robaka mózdku [15]. Przedstawiono również, że objętość istoty białej robaka koreluje pozytywnie z ciężkością zaburzeń myślenia, objawami pozytywnymi i zaburzeniami werbalnej pamięci logicznej [16]. Istnieją również dowody, że pogorszenie gotowości słowa oraz dostępu do leksykonu mentalnego występujące u pacjentów ze schizofrenią mogą mieć podłoże w uszkodzeniach mózdku [17].

Obiecujące badania pilotażowe wskazują na potencjalną możliwość terapeutycznego wykorzystania wiedzy o dysfunkcjach mózdku w schizofrenii. Grupa 8 lekoopornych pacjentów ze schizofrenią, za pomocą neuronawigacji MRI, została poddana przezczaszkowej stymulacji magnetycznej okolicy robaka mózdku — mózdku limbicznego — za pomocą fal theta. Badanie pacjentów z wykorzystaniem skali PANSS (*Positive And Negative Symptom Scale*) wykazało, że doszło do poprawy w zakresie objawów negatywnych, po dokonanej stymulacji mózdku jak i również tydzień po niej. Skala CDSS (*Calgary Depression Scale for Schizophrenics*) i skala wizualno-analogowa dla „Szczęścia” i „Smutku” wykazały istotną poprawę nastroju. Badania neuropsychologiczne wykazały natomiast polepszenie w zakresie pamięci roboczej, uwagi i umiejętności wzrokowo-przestrzennych [18].

### **Choroba afektywna dwubiegunowa**

Jednymi z pierwszych doniesień świadczących o podłożu mózdkowym choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) były te opisane przez Soaresa i Manna w ich pracy przeglądowej. Według tych autorów, w przypadku pacjentów znajdujących się w manii, badania z wykorzystaniem tomografii komputerowej wykazały wyższy wskaźnik atrofii mózdku u tych chorych. Kolejne badania nie były jednak tak jednoznaczne — część badań tomograficznych (CT, *computed tomography*) donosiła o atrofii, zaś część stwierdzała brak zmian w gęstości struktury zarówno półkul, jak i robaka mózdku [19]. Chorobę afektywną dwubiegunową charakteryzują również zaburzenia myślenia, między innymi teorii umysłu (ToM, *Theory of Mind*), której neurokorelatem jest mózdek [20]. Teoria ta obejmuje zarówno umiejętności społeczne, jak i komunikacyjne. Zaburzenie teorii umysłu skutkuje brakiem zrozumienia przekonań drugiej osoby w wyniku upośledzenia percepcji i rozpoznawania emocji

[21]. Badania Kerr wykazały, iż zarówno pacjenci w fazie depresyjnej, jak i w manii cechują się zaburzoną ToM, co stawało w opozycji do wyników zarówno grupy kontrolnej, jak i pacjentów znajdujących się w remisji [20]. Co ciekawe, badania wykazały, że jednym z neurokorelatów teorii umysłu jest mózdek — jego aktywację, głównie przysłódkową i lewostronną, zaobserwowano podczas zadań angażujących funkcje poznawcze zawierające się w ToM [22].

Proponuje się także, że klasyczne symptomy obserwowane w chorobie afektywnej dwubiegunowej mogą mieć związek z zaburzoną, mediowaną przez mózdek, koordynacją czasową sieci dystrybuującej i integrującej informacje poznawcze i afektywne [23]. Interesujący jest fakt, iż analogiczne jak w schizofrenii, również w ChAD występuje zmniejszona gęstość komórek Purkiniego oraz 50-procentowe obniżenie ekspresji dekarboksylazy glutaminianowej 67 w mózdku [12]. Badania obrazowe wskazują także na obniżoną objętość całego mózdku [24]. Wśród zmian obserwuje się obniżoną objętość robaka, obniżony przepływ krwi przez migdałki mózdku oraz zwiększony mózdkowy metabolizm glukozy [25]. Interesujące wyniki przynoszą również badania nad warunkowaniem reakcji mrugnięcia (*eyeblick conditioning*). Zadanie to polega na klasycznym warunkowaniu reakcji mrugnięcia, wywoływanej poprzez na przykład lekki szok elektryczny lub powiew powietrza w gałkę oczną, w odpowiedzi na prosty bodziec słuchowy. Jest to klasyczny przykład testu sprawdzającego mechanizmy uczenia się i pamięci, a którego krytycznym neurokorelatem są obwody mózdku. Okazuje się, że największe deficyty w trakcie warunkowania, przedstawiali pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową w trakcie epizodów mieszanych (*mixed mood episode*) [23]. Kolejne badania wskazują, iż funkcjonalny charakter zaburzeń mózdkowych obserwowanych w tej chorobie ma również charakter dziedziczny. Wykazano, że dzieci w wieku 8–12 lat, posiadające przynajmniej jednego rodzica z rozpoznaną ChAD typu I, mają trudności z wykonaniem zadań mierzących ataksję, konkretnie z zaostrzoną wersją próby Romberga (w pozycji pięta–palec) oraz ze staniem na jednej stopie z oczami otwartymi. Autorzy tego badania twierdzą, że wyniki mogą świadczyć o zaburzeniach w obrębie linii pośredkowej mózdku, które mogą być potencjalnym biomarkerem rozwinienia ChAD w przyszłości [25]. Dysfunkcje mózdku ujawniają się również u pacjentów z ChAD i schizofrenią w testach ruchów gałek ocznych. Pacjenci z ChAD w trakcie śledzenia nadążnego (podążania wzrokiem za bodźcem poruszającym się w sposób ciągły po linii, w tym przypadku poziomej)

wykazują znacznie zwiększony przepływ krwi w obrębie robaka mózdzku, potwierdzając wcześniejsze badania wykazujące nieprawidłowości w tej części mózdzku [26]. Opisywane wcześniej miękkie objawy neurologiczne w schizofrenii, występują w równym stopniu w ChAD, nie pozwalając rozróżnić tych dwóch grup pacjentów między sobą, choć pacjenci z ChAD i schizofrenią przedstawiają więcej tych objawów niż pacjenci z depresją [27]. Badania te wskazują na istotne podobieństwa neurobiologiczne między tymi dwoma chorobami.

### Depresja

Duża liczba badań klinicznych prowadzonych wśród osób cierpiących na depresję przyczyniła się do wyciągnięcia wniosków o ścisłym związku zaburzeń organicznych mózdzku z występowaniem depresji [28]. Początkowe badania doprowadziły do konkluzji o mózdkowym podłożu depresji ze względu na zmniejszoną całkowitą jego objętość u pacjentów z depresją jednobiegunową [19]. Jednym ze schorzeń, które jako pierwsze powiązano z zaburzeniami depresyjnymi była choroba zwyrodnieniowa mózdzku [29]. Wzięto tu pod uwagę wiele podtypów choroby, zarówno postaci sporadyczne jak i rodzinne choroby degeneracyjnej. Badania wykazały, iż zaburzenia depresyjne występowały dwukrotnie częściej u pacjentów cierpiących na chorobę degeneracyjną mózdzku w porównaniu z grupą kontrolną. Związek mózdzku z depresją można również analizować od innej strony — depresji często towarzyszą objawy psychomotoryczne związane z zaburzeniami chodu, postawy i koordynacji ruchowej, które to charakteryzują mózdkową ataksję [28]. Powiązanie ataksji z zaburzeniami wydzielania serotoniny (tzw. serotoninergiczna hipoteza ataksji), poprzez wprowadzenie leczenia lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor), doprowadziło również do wniosków o zaniku objawów depresyjnych u osób leczonych na ataksję mózdkową [2]. Stanowi to kolejny dowód na pewne powiązanie mózdzku z depresją.

W dalszych badaniach skupiono się na znalezieniu specyficznych neurokorelatów mózdkowych w depresji. Strukturą, której nieprawidłowości mogły zostać uznane za podłoże tej choroby, okazał się robak mózdzku [30, 31]. W badaniach tych zastosowano techniki wolumetryczne z użyciem CT [30] oraz morfometryczne z użyciem MRI [31].

Poprzez zastosowanie techniki obrazowania tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) wykazano znaczące nieprawidłowości w organizacji istoty białej w zakresie sieci korowo-limbiczno-mózdkowych u pacjentów

z lekooporną depresją. W tym przypadku obszarem mózdzku, gdzie zaobserwowano istotnie niższe wartości frakcyjnej anizotropii (FA — wartość opisująca stopień kierunkowości w procesie dyfuzji, podstawowa jednostka miary w badaniach DTI), był prawy tylny płat mózdzku. Wartości FA okazały się również korelować ujemnie z wynikiem Inwentarza Depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*) — negatywna korelacja pomiędzy FA a wynikami w BDI stanowi o spójnych wynikach metod obiektywnych i subiektywnych. Autorzy sugerują, że zaobserwowane nieprawidłowości sieci korowo-limbiczno-mózdkowych mogą leżeć u podstaw patogenezy lekoopornej depresji [32]. Podobną korelację między symptomami depresyjnymi a zaburzoną strukturą mózdzku zaobserwowano w badaniach nad osobami cierpiącymi na PTSD [33]. Symptomy depresyjne, również mierzone BDI, towarzyszyły zmniejszonej objętości robaka oraz lewej półkuli mózdzku. Zastosowano tu analizę morfometryczną VBM (*voxel based morphometry*) z oceną całkowitej objętości tkanki mózgowej. Inni autorzy skupiają się ściśle na objętości istoty szarej — Lin i wsp. analizowali wskaźnik GMV (*grey matter volume*) u osób uzależnionych od heroiny, przebywających na leczeniu podtrzymującym metadonem [34]. Zastosowali oni podobną metodologię z naciskiem na objętość istoty szarej, a otrzymane wyniki skorelowali z wynikami BDI. Analiza morfometryczna wykazała istotnie mniejszą objętość istoty szarej w obszarze lewej połowy robaka mózdzku. Niższy wskaźnik GMV w obszarze prawej części spadzistości korelował zaś z wysokimi wynikami BDI. Wnioski te korespondują z rezultatami poprzednich badań.

Związek mózdzku z depresją popierają również prace z zakresu biochemii układu nerwowego. W depresji, jako stanie stresowym organizmu, obserwuje się zwiększone stężenie kortyzolu. Głównymi konsekwencjami strukturalnymi stresu zaś jest zmniejszenie wielkości ciała modelowego w jego środkowej części oraz osłabiony rozwój kory mózgowej lewej półkuli, hipokampa oraz jądra migdałowatego. Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis*), której ostatecznym produktem jest właśnie kortyzol, okazuje się być powiązana z robakiem mózdzku, gdzie wykazano obecność gęsto rozmieszczonych miejsc wiązań dla glikokortykosteroidów, podobnie jak w przypadku hipokampa. W obu tych strukturach dochodzi do degeneracji w wyniku nadmiernej stymulacji kortyzolem, co upośledza funkcjonowanie tych struktur. Robak mózdzku jest uważany za strukturę modulującą układy noradrenergiczne i dopaminergiczne, głównie w obszarze miejsca sinawego, pola brzuszego nakrywy oraz istoty czarnej, co może kolejno prowadzić do objawów

charakteryzujących różne schorzenia psychiatryczne, między innymi depresję [35]. Odkrycie w latach 90. XX wieku cerebeliny – peptydu występującego w obszarze mózgu, który może stymulować oś HPA, również popiera tezę o związku depresji z mózgiem [36].

### Autyzm

Dwoma kluczowymi cechami autyzmu, jako spektrum zaburzeń, są giętkość poznawcza oraz zmiany w obszarze mózgu, które mogą ujawnić się w wynikach testów ruchowych [37]. Pozytywną korelację między wynikami testów ruchowych a wynikiem kwestionariusza Ilorazu Spektrum Autyzmu (*Autism Spectrum Quotient*) wykazano także w populacji ogólnej. Co ciekawe, okazał się tu bardziej nasilony w przypadku osób preferujących nauki ścisłe. Kwestionariusz użyty w powyższych badaniach, autorstwa Baron-Cohena, Wheelwrighta, Skinnera, Martina i Clubleya to stosunkowo nowe narzędzie, stworzone w 2001 roku, którego wartość diagnostyczna została potwierdzona w badaniach klinicznych [38, 39]. Narzędzie to obejmuje 5 dziedzin związanych z autyzmem: umiejętności społeczne, komunikacyjne, wyobraźnię, dbałość o szczegóły oraz przełączanie uwagi (też: tolerancję zmian). W ramach pierwszych dwóch dziedzin mieści się jedna z najlepiej poznanych cech autyzmu, jaką jest zaburzenie rozwoju teorii umysłu. Teoria umysłu to zdolność poznawcza do przypisywania stanów psychicznych sobie i innym [40]. Potwierdzeniem mózgu jako neurokorelatu teorii umysłu, a więc i związku jego uszkodzeń z autyzmem jest metaanaliza Brune i Brune-Cohrs. Spośród wszystkich analizowanych badań, przeprowadzonych wśród zdrowych osób badanych, aktywację obszarów mózgu zarejestrowano w 3 badaniach spośród 16 — Bruneta [41], Grezesa [42] oraz Calarge’a [43]. W 2 pierwszych przypadkach był to mózg lewy, w jednym przypadku — prawy. Różnice te mogą jednak wynikać z różnic w zastosowanych przez poszczególnych autorów metodach. Roldan Gerschovich i wsp. opisują natomiast przypadek pacjenta dotkniętego rozległym zawałem, obejmującym tylną część robaka mózgu oraz boczne środkowe i tylne regiony obu półkul mózgu. Pacjent prezentował objawy, takie jak senność, pionowy i poziomy oczopląs, dyzartrię oraz dysfagię, ataksję osiową i obwodową oraz trudności w utrzymaniu pozycji stojącej. Wymienione wyżej uszkodzenia mózgu skutkowały kolejno zakłóceniem funkcjonowania wielu pętli neuronalnych, łączących pień mózgu i środkowy oraz boczno-tylny mózg z asocjacyjną korą przedczołową, ciemieniową, skroniową oraz przylimbiczną (tzn. przednia część zakrętu obręczy oraz wyspa), obszarami limbicznymi (tzn.

ciało migdałowe oraz hipokamp), a także jądrami autonomicznymi i siatkowatymi. Pętle te przetwarzają informacje związane zarówno z teorią umysłu, jak i innymi domenami, w ramach których wykazywane są deficyty (poznawcza, zachowaniowa, emocjonalna, podejmowanie decyzji, empatia). W tym przypadku w celu oceny funkcjonowania teorii umysłu użyto narzędzia skonstruowanego przez Barona-Cohena [44]. Zastosowany test teorii umysłu wykazał u pacjenta duże deficyty w zakresie rozpoznawania i identyfikowania emocji, rozumieniu ukrytego języka, a także interpretacji sytuacji społecznych, które cechują również osoby dotknięte autyzmem. Podobieństwo to może sugerować pewien związek między wymienionymi wyżej strukturami a objawami autyzmu. W przypadku choroby wrodzonej, jaką jest autyzm, deficyty teorii umysłu zaznaczają się już na początku rozwoju z powodu prawdopodobnych rozwojowych defektów odpowiednich obszarów. W przypadku osób dorosłych deficyty ukazują się dopiero po uszkodzeniu tych struktur [45]. Schmahmann, Weilburg i Sherman powiązali autyzm i korelujące z nim objawy z kilkoma uszkodzeniami mózgu — agenezją, hipoplazją, zapaleniem mózgu oraz ataksją Friedreicha oraz. Zmiany w mózgu według Schmahmanna i wsp. mogą objawiać się symptomami zaliczanymi do dwóch kategorii — pozytywne oraz negatywne. Do pozytywnych zaliczane są zachowania stereotypowe oraz autostymulacyjne, natomiast do negatywnych — zachowania unikowe, obronność dotykowa oraz łatwe przeciążenie zmysłowe [2].

Niezależnie od patogenetycznego uszkodzenia, większość prac donosi jednak o korelacji zaburzeń ze spektrum autyzmu w głównej mierze z uszkodzeniami robaka. Jego rozległe zniszczenie powoduje pewne deficyty, głównie z zakresu komunikacji werbalnej i niewerbalnej, które w części przypadków mieszczą się w kryteriach diagnostycznych autyzmu [46]. Część autorów ściślej wiąże autyzm z hipoplazją jedynie płacików VI i VII robaka mózgu [47, 48], z których płacik VII wykazuje ścisłe połączenia z układem limbicznym i bierze udział w przetwarzaniu bodźców emocjonalnych [49]. Doniesienia te korespondują z opisywanymi przypadkami [41].

Wpływ na rozwój tego schorzenia ma nie tylko uszkodzenie samego mózgu, ale również jego połączeń, jak w przypadku sieci powiązanej z górną bruzdą skroniową, która obejmuje również mózg [50].

Część z wymienionych przypadków oraz uszkodzeń obszaru mózgu wiąże się z deficytami nabytymi, objawiającymi się zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Diagnoza autyzmu wiąże się jednak z przyjęciem tezy, że zmiany strukturalne są wrodzone. Obecnie prowadzone badania pozwoliły na odkrycie pewnych związków między



zaburzonym rozwojem neuronalnym a występowaniem tego schorzenia. Jednymi z sugerowanych genów oraz białek są odpowiednio RELN, gen reelinu odpowiedzialny za prawidłową migrację neuronalną oraz białko Bcl-2 odpowiedzialne za hamowanie apoptozy. Wykazano dysregulację w zakresie aktywności genu przejawiającą się zmniejszoną transkrypcją prawidłowego białka reelinu w wyniku istniejących polimorfizmów [51] oraz spadek aktywności białka, co skutkowało nasiloną apoptozą i zaburzonym rozwojem mózgdzku [52].

### Zaburzenia lękowe i PTSD

Nieprawidłowości w strukturze lub funkcjonowaniu mózgdzku mogą powodować wzrost wrażliwości na lęk. Mechanizmy tego zjawiska nie są do końca poznane. Wiadomo jednak, iż struktury mózgdzku, a zwłaszcza robak, projektują do mostu i rdzenia przedłużonego, które to regiony pośredniczą w autonomicznych odpowiedziach związanych ze strachem [53]. Badania wskazują, że u osób zdrowych objętość mózgdzku koreluje negatywnie z wynikami na skali lęku [54]. Z kolei u osób chorujących na chorobę afektywną jedno- i dwubiegunową poziom metabolizmu w mózgdzku mierzony metodą PET koreluje negatywnie z poziomem lęku — im niższy poziom metabolizmu mózgdzkowego, tym wyższy poziom lęku [55].

Rosnąca liczba badań wskazuje na udział mózgdzku w PTSD. Badania wśród dzieci, które doświadczyły przemocy rodzinnej, wskazują, że u tych jednostek, u których rozwinęło się PTSD, można zaobserwować zmniejszenie objętości mózgdzku. Dodatkowo, objętość mózgdzku u tych dzieci negatywnie korelowała z długością doświadczanej przemocy — im dłużej dziecko było poddawane przemocy, tym mniejsza była objętość mózgdzku. Zaobserwowano również pozytywną korelację pomiędzy wiekiem dziecka, w którym rozpoczęła się przemoc, a objętością mózgdzku — im młodsze było dziecko w momencie rozpoczęcia przemocy, tym mniejsza okazywała się objętość mózgdzku [56]. Dane te wskazują, iż u dzieci z PTSD związanym z przemocą w rodzinie mogły nastąpić zniekształcenia mózgdzku o charakterze rozwojowym. Nieprawidłowości w objętości mózgdzku zostały również opisane w cytowanym wcześniej artykule Baldacara i wsp. [33], gdzie u pacjentów z PTSD odnotowano zmniejszoną objętość lewej półkuli mózgdzku i robaka. Dodatkowo, autorzy wskazali na zmniejszoną objętość robaka mózgdzku w wyniku przebytej traumy jako czynnik odróżniający osoby ze zdiagnozowanym PTSD od osób, które doświadczyły traumy, ale nie rozwinęły PTSD (PTSD-odpornych). Tym samym, wskazali degradację robaka jako potencjalny

czynnik ryzyka rozwinienia PTSD w przyszłości. Badania z wykorzystaniem spoczynkowego funkcjonalnego MRI (*resting state fMRI*) wykazały wzmożony przepływ krwi w okolicach mózgdzku u osób z diagnozą PTSD w porównaniu z jednostkami PTSD-odpornych oraz do osób zdrowych [57]. Jak wspomniano, mózdzek najprawdopodobniej reguluje reakcje autonomiczne towarzyszące strachowi, a jego upośledzone funkcjonowanie może wyjaśnić takie objawy PTSD, jak podwyższona zmienność tętna, wzmożony odruch wzdygnięcia czy zaburzenia snu [56, 57].

Interesujące wyniki w rejonach mózgdzku dostarczają badania neuroobrazowe nad osobami chorującymi na fobię społeczną. U osób z tą diagnozą w spoczynkowym fMRI odnotowano wzmożony przepływ krwi w prawej, a obniżony w lewej półkuli mózgdzku [58]. Badanie fMRI, podczas którego osoby z fobią społeczną miały za zadanie wyobrazić sobie siebie w sytuacji społecznej, ujawniło obniżoną aktywność w rejonach mózgdzku [59]. Dodatkowo, badania wolumetryczne wykazały zwiększoną objętość mózgdzku u osób z lękiem społecznym w porównaniu ze zdrowymi osobami w grupie kontrolnej. Właśnie objętość mózgdzku stanowiła najwyraźniejszą różnicę pomiędzy grupami [60]. Wyniki te są zaskakujące, zwłaszcza w zestawieniu z podanymi powyżej danymi dotyczącymi zmniejszonej objętości mózgdzku w PTSD. Zagadnienie to w obliczu obecnego stanu wiedzy jest trudne do wyjaśnienia i zdecydowanie wymaga dalszych badań.

### Podsumowanie

Powyższy przegląd literatury pokazuje, iż tematyka mózgdzku w zagadnieniu zaburzeń psychicznych cieszy się coraz większą popularnością. Rosnąca liczba badań wskazuje na udział mózgdzku i jego połączeń w objawach psychicznych. Nadal jednak wnioski z tych badań nie są konkluzywne i określenie dokładnej relacji pomiędzy mózgdzkiem a zaburzeniami psychicznymi na ten moment jest niemożliwe. Niniejsza analiza wskazuje na fakt, iż mózdzek, dzięki swoim licznym połączeniom ze strukturami korowymi i podkorowymi może w różnicowany sposób uczestniczyć w poszczególnych zaburzeniach. Badania wskazują, że topografia funkcjonalna mózgdzku pod względem emocjonalnym i kognitywnym jest zróżnicowana, odrębne struktury mózgdzku biorą udział w konkretnych zadaniach poznawczych i afektywnych [59]. Prawdopodobnie analogiczna topografia mózgdzku istnieje w przypadku jego udziału w psychopatologii. Dogłębne poznanie udziału mózgdzku w zaburzeniach psychicznych może dostarczyć nowych hipotez w dziedzinie etiologii i sposobów leczenia tychże zaburzeń i wydaje się obiecującym kierunkiem dla przyszłych badań.

## Streszczenie

W artykule przedstawiono przegląd najnowszych badań dotyczących roli mózdku w niektórych zaburzeniach psychicznych. Szczegółowej analizie poddane zostały: schizofrenia, zaburzenia afektywne jedno- i dwubiegunowe, autyzm oraz zaburzenia lękowe, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu stresu pourazowego (PTSD). Mózdek, dzięki swoim licznym połączeniom ze strukturami korowymi i podkorowymi, w zróżnicowany sposób uczestniczy w opisanych zaburzeniach, zarówno pod względem strukturalnym (zmiany w strukturach mózdku wykazano we wszystkich analizowanych chorobach), jak i funkcjonalnym (liczne dane neuroobrazowe ujawniają specyficzne wzorce aktywacji mózdku w analizowanych zaburzeniach). Nadal jednak wnioski z analizowanych badań nie są konkluzyjne i określenie dokładnej relacji pomiędzy mózdkiem a zaburzeniami psychicznymi na ten moment jest niemożliwe. Przeprowadzanie większej liczby badań na temat mózdkowych korelatów zaburzeń psychicznych jest konieczne dla dogłębnego poznania tego zagadnienia.

**Psychiatria 2014; 11, 1: 15–22**

**słowa kluczowe:** mózdek, psychiatria, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, depresja, PTSD, zaburzenia lękowe, autyzm

## Piśmiennictwo

- Giron L.T., Koller W.C. Anatomic localization of tremor, clinical analysis, pitfalls, and principles. W: Lechtenberg R. (red.). Handbook of Cerebellar Diseases, Marcel Dekker, New York 1993: 65–75.
- Schmahmann J.D., Weilburg J.B., Sherman J.C. The neuropsychiatry of the cerebellum — insights from the clinic. *Cerebellum* 2007; 6: 254–67.
- Starowicz-Filip A., Milczarek O., Kwiatkowski S., Będkowska-Korpała B. Prochwicz, K. Cerebellar cognitive affective syndrome CCAS — a case report. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2013; 3: 57–64.
- Schmahmann J.D., Macmore J., Vangel M. Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience* 2009; 162: 852–861.
- Baumann O., Mattingley J.B., Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage* 2012; 61: 805–811.
- Baldaçara L., Guilherme J., Borgio F., Luiz A., Lacerda T. De, Parolin A. Cerebellum and psychiatric disorders O cerebelo e os transtornos psiquiátricos. *Res Bras Psiquiatr.* 2008; 30: 281–290.
- Andreasen N.C., Paradiso S., Leary D.S.O. Cognitive Dysmetria as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 203–218.
- Schmitt A., Schulenberg W., Bernstein H.G. i wsp. Reduction of gyrification index in the cerebellar vermis in schizophrenia: a post-mortem study. *World J. Biol. Psychiatry* 2011; 12 (supl. 1): 99–103.
- Ho B.C., Mola C., Andreasen N.C. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 1146–1153.
- Impagnatiello F., Guidotti A.R., Pesold C. i wsp. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 15718–15723.
- Guidotti A., Auta J., Davis J.M. i wsp. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: A postmortem brain study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 1061–1069.
- Maloku E., Covelo I.R., Hanbauer I. i wsp. Lower number of cerebellar Purkinje neurons in psychosis is associated with reduced reelin expression. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2010; 107: 4407–4411.
- Mouchet-Mages S., Rodrigo S., Cachia A. i wsp. Correlations of cerebellar-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 123: 451–458.
- Picard H., Amado I., Mouchet-Mages S., Olié J.P., Krebs M.O. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr. Bull.* 2008; 34: 155–172.
- Kircher T.T., Liddle P.F., Brammer M.J., Williams S.C., Murray R.M., McGuire P.K. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 769–774.
- Levitt J.J., McCarley R.W., Nestor P.G. i wsp. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1105–1107.
- Chrobak A., Biela M., Siuda K. i wsp. Relationship between cerebellar impairments and lexicon retrieval in schizophrenia — preliminary study. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2013; 15: 11–17.
- Demirtas-Tatlidede A., Freitas C., Cromer J. i wsp. A proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 123: 451–458.
- Soares J.C., Mann J.J. The anatomy of mood disorders — review of structural neuroimaging studies. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 86–106.
- Kerr N., Dunbar R.I.M., Bentall R.P. Theory of mind in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.* 2003; 73: 253–259.
- Hobson R.P. Autism and the development of mind. Lawrence Erlbaum Associates Ltd. Hillsdale, NJ 1995.
- Brune M., Brune-Cohrs U. Theory of mind, evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30: 437–455.
- Bolbecker A.R., Mehta C., Johannesen J.K. i wsp. Eyeblick conditioning anomalies in bipolar disorder suggest cerebellar dysfunction. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 19–32.
- Baldaçara L., Nery-Fernandes F., Rocha M. i wsp. Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *J. Affect. Disord.* 2011; 135: 305–309.
- Giles L.L., DelBello M.P., Gilbert D.L., Stanford K.E., Shear P.K., Strakowski S.M. Cerebellar ataxia in youths at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 733–737.
- Martin L.F., Olincy A., Ross R.G. i wsp. Cerebellar hyperactivity during smooth pursuit eye movements in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45: 670–677.
- Zhao Q., Ma Y.T., Lui S.S.Y. i wsp. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013; 43: 72–78.
- Schutter D.J., van Honk J. The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum* 2005; 4: 290–294.
- Leroi I., O'Hearn E., Marsh L. i wsp. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: A comparison to Huntington's disease. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1306–1314.
- Beyer J.L., Krishnan K.R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord.* 2002; 4: 89–104.
- Neil P., Mills N.P., DelBello M.P., Caleb M., Adler C.M., Strakowski S.M. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1530–1533.
- Peng H., Zheng H., Ning Y. i wsp. Abnormalities of cortical-limbic-cerebellar white matter networks may contribute to treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 72.

33. Baldaçara L., Jackowski A.P., Schoedl A. Reduced cerebellar left hemisphere and vermal volume in adults with PTSD from a community sample. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45: 1627–1633.
34. Lin W.C., Chou K.H., Chen H.L. i wsp. Structural deficits in the emotion circuit and cerebellum are associated with depression, anxiety and cognitive dysfunction in methadone maintenance patients: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res.* 2012; 201: 89–97.
35. Mazzocchi G., Andreis P.G., De Caro R., Aragona F., Gottardo L., Nussdorfer G.G. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 632–635.
36. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P., Kim D.M. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2003; 27: 33–44.
37. Ridley N.J., Homewood J., Walters J. Cerebellar Dysfunction, Cognitive Flexibility and Autistic Traits in a non-Clinical Sample. *Autism* 2011; 15: 728–745.
38. Baron-Cohen S., Wheelwright S., Skinner R., Martin J., Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 2001; 31: 5–17.
39. Woodbury-Smith M.R., Robinson J., Wheelwright S., Baron-Cohen S. Screening Adults for Asperger Syndrome Using the AQ: A Preliminary Study of its Diagnostic Validity in Clinical Practice. *J. Autism Dev. Disord.* 2005; 35: 331–335.
40. Schlinger H.D., Jr. Theory of Mind: An Overview And Behavioral Perspective. *The Psychological Record* 2009; 59: 435–448.
41. Brunet E., Sarfati Y., Hardy-Bayle M.C., Decety J. A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage* 2000; 11: 157–166.
42. Grezes, J., Frith, C.D., Passingham, R.E. Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: An fMRI study. *NeuroImage* 2004; 21: 744–750.
43. Calarge, C., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S. Visualizing how one brain understands another: A PET study of theory of mind. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1954–1964.
44. Roldan Gerschovich E., Cerquetti D., Tenca E., Leiguarda R. The impact of bilateral cerebellar damage on theory of mind, empathy and decision making. *Neurocase* 2011; 17: 270–275.
45. Baron-Cohen S., Jolliffe T., Mortimore C. i wsp. Another advanced test of theory of mind, evidence from very high functioning adults with autism or Asperger Syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1997; 38: 813–822.
46. Tavano A., Borgatti R. sEvidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. *Cortex* 2010; 46: 907–918.
47. Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1349–1354.
48. Zhu J.N., Yung W.H., Kwok-Chong Chow B., Chan Y.S., Wang J.J. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res. Rev.* 2006; 52: 93–106.
49. Stoodley C.J., Schmahmann J.D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 2009; 44: 489–501.
50. Zilbovicius M., Meresse I., Chabane N., Brunelle F., Samson Y., Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci.* 2006; 7: 359–366.
51. Persico A. M., D'Agruma L., Maiorano N. i wsp. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Molecular Psychiatry* 2011; 6: 150–159.
52. Penn H.E. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. *Child Neuropsychol.* 2006; 12: 57–79.
53. Talati A., Pantazatos S.P., Schneier F.R., Weissman M.M., Hirsch J. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biol. Psychiatry [Internet]. Elsevier Inc.*; 2013; 73:75–84; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748614>.
54. Schutter D.J.L.G., Koolschijn P.C.M.P., Peper J.S., Crone E. The cerebellum link to neuroticism: a volumetric MRI association study in healthy volunteers. *PLoS One [Internet].* 2012; 7: e37252; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3355107&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
55. Osuch E., Ketter T., Kimbrell T. i wsp. Regional cerebral metabolism associated with anxiety symptoms in affective disorder patients. *Biol. Psychiatry [Internet].* 2000; 48: 1020–1023; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082477>.
56. De Bellis M.D., Kuchibhatla M. Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry [Internet].* 2006; 60: 697–703; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934769>.
57. Bonne O., Gilboa A., Louzoun Y. i wsp. Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry [Internet].* 2003; 54: 1077–1086; <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322303005250>.
58. Warwick J.M., Carey P., Jordaan G.P., Dupont P., Stein D.J. Resting brain perfusion in social anxiety disorder: a voxel-wise whole brain comparison with healthy control subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry [Internet].* 2008; 32: 1251–1256; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485554>.
59. Talati A., Pantazatos S.P., Schneier F.R., Weissman M.M., Hirsch J. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biol. Psychiatry [Internet]. Elsevier Inc.*; 2013; 73: 75–84; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748614>.
60. Nakao T., Sanematsu H., Yoshiura T. i wsp. fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task. *Neurosci. Res. [Internet]. Elsevier Ireland Ltd and Japan Neuroscience Society.* 2011; 69: 67–72; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888872>.
61. Stoodley C.J., Schmahmann J.D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage [Internet]. Elsevier Inc.*; 2009; 44: 489–501; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835452>.